

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.

昭和9年1月25日

特許庁長官 印

4. 発明の名称
ソフトタイ セイブホウ
シリシム固体の製造法

大阪府大阪市東住吉区豊国1の103
 田 三 (ほか/名)

3 待所出口人 口保符号 551
大區府大府市京區江都町3丁目12番地
(192) 口口口口株式會社
代府府 府 府 府 府

代理人 白銀番号 353
大國市和區白銀上3丁目4番地
和銀白銀株式会社(電話 06-458-3861)

奔理士(6703) 岩 光

● 添付書類の目録

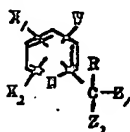
方 式 在 () 内 填 入 正 确 的 答 案
 () 1. 愛 任 扶 () 2. 愛 任 扶 () 3. 愛 任 扶
 () 4. 愛 任 扶 () 5. 愛 任 扶 () 6. 愛 任 扶 () 7. 愛 任 扶 () 8. 愛 任 扶 () 9. 愛 任 扶 () 10. 愛 任 扶

明 細 表

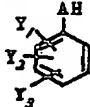
1. 発明の名称
ポリジン酸取体の製造法

2 特許請求の範囲

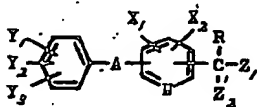
一般式 (I) で示される化合物またはその β -
オキシドに一般式 (II) で示される化合物を反応
させ、さらに必要に応じて加水分解および/または
脱炭酸反応に付して一般式 (III) で示される化
合物またはその β -オキシドを得ることを特徴と
するピリジン誘導体の製造法。



(I)



(II)



(III)

(式中、A は酸または塩基を脱離し、B は水素

①⑨ 日本国特許庁

報公許特開公

①特用 51-80862

④公開日 昭51. (1976) 7.15

②特願昭 50-1570

②出願日 昭49.(1974)/2.24

審查請求 未請求 (全6頁)

庁内監理番号 F647 44

7206 BR 5847 BR

5647 44

5857 44

⑤2日本分類.

16 EXH

۱۰۰. ۱۰۰/۱۰۰ ۵۰

NO H22

30 H24

20 H111.5

⑤ Int. Cl.³

6070213/620

APR 1964

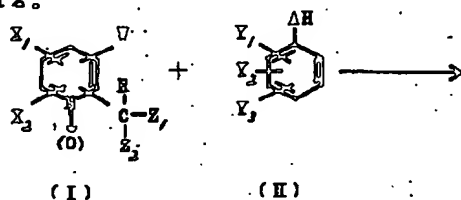
またはアルキル基を R_1 とし、 R_2 はハロゲンまたは2位もしくは4位のニトロ基を R_3 とし、 R_4 および R_5 はそれぞれ水素、アルキル基または芳香族結合して形成する脂環もしくは芳香環を R_6 とし、 R_7 、 R_8 および R_9 はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシロキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを R_{10} とし、これらの任意の2個の置換基が結合して脂環または芳香環を形成してもよく、 R_{11} および R_{12} はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を R_{13} とし、 R_{14} は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を R_{15} とする。)

3. 発明の詳細な説明

本発明はピリジン誘導体の製造法に関し、その目的は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中間体として有用なピリジン誘導体を得る点にある。

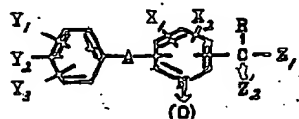
本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンビ

リジン同族体またはそのγ-オキシドにフェノール類またはチオフェノール類を反応させて、さらに必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付してフェノキシリジン同族体またはチオフェニルリジン同族体あるいはそれらのγ-オキシドを得る点にあり、下図の一般式によつて示される。



(I)

(II)



(III)

(式中、Δは環素または環素を脱離し、Rは水素またはアルキル基を脱離し、Wはハロゲンまたは2位もしくは多位のニトロ基を脱離し、Xおよび

Yはそれぞれ水素、アルキル基または芳香族基を脱離し、Z1、Z2およびZ3はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水素基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲン基を脱離し、これらの任意の3個の環素が結合して環素または芳香族環を形成してもよく、ZおよびZ2はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を脱離し、Z3は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を脱離す。

すなわち、本発明は一般式(I)で示されるように、その一方もしくは両方のカルボキシ基がシアノ基もしくはカルバモイル基で環素脱離されまたはエステル化されていてもよいマロン酸またはそのマロン酸のα位がアルキル基で環素脱離されていてもよいマロン酸を有し、かつその任意の位がハロゲン(例えば、臭素、塩素、炭素など)で環素脱離されているかまたはその2位もしくは多

位がニトロ基で環素脱離されているリジン同族体またはそのγ-オキシドに、フェノール類またはチオフェノール類(II)を反応させて、得られた化合物を必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付し、一般式(III)で表わされるリジン同族体を得る方法を提供するものである。

本発明方法の原料化合物の一つであるリジン同族体またはそのγ-オキシド(I)は上記したようなマロン酸をリジン環の任意の位に有し、さらにハロゲンまたはニトロ基で環素脱離されているが、その上に同一または相異なる1〜3個のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)で環素脱離されていてもよいし、リジン環がベンゼン環のような芳香族環またはシクロペンタン環もしくはシクロヘキサン環のような脂環と結合していてもよい。反応させるフェノール類またはチオフェノール類(II)はアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基など)、カル

バモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水素基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ基など)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機酸アシルアミノ、アリールアシルアミノ基など)およびハロゲン(例えば、臭素、臭素、炭素、炭素など)から選ばれる同一または相異なる1〜3個の環素を有していてもよい。またベンゼン等の芳香族環または、シクロヘキサン、シクロペンタンなどの脂環を結合環として有していてもよい。

本発明方法は環素脱離物質(例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど)の存在下あるいは不存在下にリジン同族体またはそのγ-オキシド(I)にフェニル化合物(II)を結合させるとにより実施される。反応は溶媒存在下あるいは不溶媒存在下(例えば、リジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノール、

ールなど)中、空孔ないし微孔の疎点部配の位置において反応される。なお、フェノールを反応に供する場合に炭酸として二酸化炭素、二酸化炭素などの金属炭酸を用い反応を促進することを有効してもよい。また炭状の原料化合物を用いる場合には反応速度とかなきせることも可能である。

上記反応工程により得られたフェノキシピリジン誘導体、フェニルチオピリジン誘導体あるいはそのローオキシドはさらに必要に応じて加水分解反応および/または炭酸化反応に付される。

ここで行われる加水分解反応はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を採用すればよく、水またはその他の含水溶媒中で、酸(例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など)またはアルカリ(例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど)を用いて空孔または加熱下に行われる。

炭酸化反応はマロン酸の一方のカルボキシ基の炭酸を所望する場合に反応される。場合によつ

例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム類などに溶法に従って反応することができる。

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのローオキシド(I)ならびにその塩は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するとき、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐剤、塗布剤などとしての非経口投与のいずれの方法も採用しうる。

以下実施例において本発明方法の空白図を示す。

実施例1

ジエチル(2-メチル-2-(6-ニトロ-3-ピリジル)マロネート3.3g、4-イソブチルフェノール1.3gおよび炭酸カリウム1.6g)をジメチルホルムアミドに溶解し、かき混ぜながら130℃で6時間反応させる。反応を固液分離に水を加えベンゼンで抽出する。抽出液を

では、上記加水分解反応に続いて炭酸化反応が同時に進行し、改めて炭酸化反応をする必要がない場合もあるが、加熱などの溶媒手配によりカルボキシ基/炭酸の炭酸が容易に行なわれる。

なお、原料化合物としてローオキシドを用いるがローオキシドを目的化合物としない場合は各工程の前段で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを有効すればよく、また逆にローオキシドを所望する場合は適宜炭酸化反応に付せばよい。またベンゼン系上あるいはピリジン系上の炭酸が重合反応、加水分解および炭酸化反応により影響を受ける場合は反応前における保護基の導入あるいは反応後の再修飾など通常の化学反応で用いられる方法により所望する目的物を得ることができる。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのローオキシドがカルボキシ基を有する場合は、さらに分岐、縮合または置換化などの種々の目的に応じて、これを適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土金属塩(

10g水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後乾燥し溶媒を留去する。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し30gベンゼン/ヘキサン、60gベンゼン/ヘキサン、67gベンゼン/ヘキサンおよび20gエーテル/ベンゼンよりジエチル(2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)マロネート1.8gを得る(収率63%)。mp₁₈ 145-165℃。

本品を30g水酸化カリウム水溶液90mlとエタノール90mlの溶液に溶解し室温で30分間放置する。エーテルを留去後残渣に少量の水を加えエーテルで洗浄する。溶媒中で乾燥後紅で再びに回流し、エーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後残渣を留去し2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)マロン酸1.4gを得る。本品を80℃水浴上で30分間加熱後水酸化ナトリウム水溶液に溶解しエーテルで洗浄する。紅で再びに回流後エーテルで抽出し抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去

すると油状物 $10.8g$ が得られる。シクロヘキサン/ヘキサンより結晶化し、さらにエーテル/ヘキサンより再結晶すると $77\sim 78^\circ\text{C}$ の結晶として $2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸$ $8.3g$ が得られる。

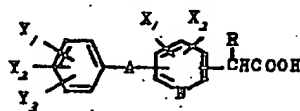
実施例3

ジエチル〔 $2-(6-メチル-2-(6-クロロ-3-ピリジル)マロネート$ と $7/8$ 、フェノール $20.3g$ 、炭酸カリウム $65g$ および酸化銅 $2.0g$ の $7/8$ をピリジン $40g$ に溶解し、かきまぜながら 160°C で 16 時間反応させる。冷却後濾過し、残渣をベンゼンで洗淨し濾液およびベンゼン洗液を合し、結晶を留去する。残渣にベンゼンを加え、 10% 水酸化ナトリウム水溶液、水、 10% 稀硫酸および水で順次洗淨し、乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトに付しベンゼンで溶出、結晶を留去するとジエチル〔 $2-(6-メチル-2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)マロネート$ と $5/8$ を油状物として得る。本品を以下実施例1と同様に処理すると $2-(6-フェノ$

キシ-3-ピリジル)プロピオン酸の油状物 $3.7g$ を得る。ヘキサン/エーテルより結晶化および再結晶をすると $79\sim 80^\circ\text{C}$ を示す。

実施例3-79

実施例1または2と同様にして下記の化合物を得る。なお、 Y_1 、 Y_2 および Y_3 の例は H とはベンゼン環の4位をクロロ基が置換していることを表わし、同様に X_1 および X_2 の例はピリジン環上の置換基を表わす。 $-A-$ においては例えば $2-O$ はピリジン環の2位がエーテル結合をしていることを表わす。固点の欄においては例えば $Ca2H_2O$ はカルシウム塩の水和物を表わす。



(以下余白)

固点 ℃	Y_1	Y_2	Y_3	X_1	X_2	A	固点 ℃
1	H	H	H	H	H	H	90-92
2	H	H	H	H	H	H	93-95
3	H	H	H	H	H	H	98-99
4	H	H	H	H	H	H	101-102
5	H	H	H	H	H	H	103-104
6	H	H	H	H	H	H	105-106
7	H	H	H	H	H	H	107-108
8	H	H	H	H	H	H	109-110
9	H	H	H	H	H	H	111-112
10	H	H	H	H	H	H	113-114
11	H	H	H	H	H	H	115-116
12	H	H	H	H	H	H	117-118
13	H	H	H	H	H	H	119-120
14	H	H	H	H	H	H	121-122
15	H	H	H	H	H	H	123-124
16	H	H	H	H	H	H	125-126
17	H	H	H	H	H	H	127-128
18	H	H	H	H	H	H	129-130
19	H	H	H	H	H	H	131-132
20	H	H	H	H	H	H	133-134
21	H	H	H	H	H	H	135-136
22	H	H	H	H	H	H	137-138
23	H	H	H	H	H	H	139-140
24	H	H	H	H	H	H	141-142
25	H	H	H	H	H	H	143-144
26	H	H	H	H	H	H	145-146
27	H	H	H	H	H	H	147-148
28	H	H	H	H	H	H	149-150
29	H	H	H	H	H	H	151-152
30	H	H	H	H	H	H	153-154
31	H	H	H	H	H	H	155-156
32	H	H	H	H	H	H	157-158
33	H	H	H	H	H	H	159-160
34	H	H	H	H	H	H	161-162
35	H	H	H	H	H	H	163-164

36	H	H	H	H	H	H	165-166
37	H	H	H	H	H	H	167-168
38	H	H	H	H	H	H	169-170
39	H	H	H	H	H	H	171-172
40	H	H	H	H	H	H	173-174
41	H	H	H	H	H	H	175-176
42	H	H	H	H	H	H	177-178
43	H	H	H	H	H	H	179-180
44	H	H	H	H	H	H	181-182
45	H	H	H	H	H	H	183-184
46	H	H	H	H	H	H	185-186
47	H	H	H	H	H	H	187-188
48	H	H	H	H	H	H	189-190
49	H	H	H	H	H	H	191-192
50	H	H	H	H	H	H	193-194
51	H	H	H	H	H	H	195-196
52	H	H	H	H	H	H	197-198
53	H	H	H	H	H	H	199-200
54	H	H	H	H	H	H	201-202
55	H	H	H	H	H	H	203-204
56	H	H	H	H	H	H	205-206
57	H	H	H	H	H	H	207-208
58	H	H	H	H	H	H	209-210
59	H	H	H	H	H	H	211-212
60	H	H	H	H	H	H	213-214
61	H	H	H	H	H	H	215-216
62	H	H	H	H	H	H	217-218
63	H	H	H	H	H	H	219-220
64	H	H	H	H	H	H	221-222
65	H	H	H	H	H	H	223-224
66	H	H	H	H	H	H	225-226
67	H	H	H	H	H	H	227-228
68	H	H	H	H	H	H	229-230
69	H	H	H	H	H	H	231-232
70	H	H	H	H	H	H	233-234
71	H	H	H	H	H	H	235-236
72	H	H	H	H	H	H	237-238

大政府印和出市郎ヶ丘町808の53

73	34-ベンゾ	H	6-0	H	H	3	Me	1205~1215
74	2-Me	3-Me	2-0	H	H	4	Me	1255~1268
75	3-Me	4-Me	2-0	H	H	4	Me	126~1278
76	2-Me	3-Me	6-0	H	H	3	Me	128~139
77	2-Me	4-Me	6-0	H	H	3	Me	113~114
78	2-Me	4-Me	6-0	H	H	3	Me	135~136
79	3-Me	4-Me	6-0	H	H	3	Me	135~136

上記表中で用いられる符号は下記の如き意味を有す。

[illegible]

$[O] - NH - C - NH$

手 况 初 正 春

← 2 5 1 4 3 6 →

昭和八年 三月十五日

御許序最首 四

1. 事件の表示 昭和50年特許四四 1570 号

2 強明の名跡

ポリジメチルシロキサン体の製造法

主權正をせる者

事件との関係 管轄出口人

住所 大阪府大阪市京区道徳町3丁目1番地

名称 (1921) 杠野齒製藥株式会社

代 理 吉 利 一 雄

代理人

住所 大原市福島区宮原5丁目1番4号 住所内系実家である。

長野商工振興株式会社特許部

(06-458-5861)

氏名：弁理士(6703) 岩崎 光

大垣地方史の付 昭和 年 月 日 (日)

5 修正の対応

明細書の発明の詳細な説明の欄

4.補正の内容

(1)明細書／／頁５行目と６行目の間に次の文を挿入する。

「該化合物のカルシウム塩 / 水和物は 4 / 46 ~
/ 48 °C を示す。」

(2) 明細書 1 頁 4 行目の「実施例 3-79」を「実施例 3-83」に訂正する。

(2) 明細書 / 5 頁の表に実施例 79 に続いて、図 4 頁に示す「実施例 80～85」を挿入する。

(4) 明細表の5頁下から5行目と6行目の間に、
「Pr:プロピル基 Bo:ブチル基」を挿入する。

図明細図ノ5頁下から3行目と2行目の間に、
下記の文を挿入する。

「實施例 8-6-87」

空白例 / または 2 と同様 に 反応 処理 し 下 記 の 化 合物 を 得 る。

2-(2-フェノキシ-4-ピリジル)プロピ
オン N-オキシド 中 1.00~1.0°C(分解)。

2-[6-(4-クロロフェニル)-3-ピ
リジン]プロピオン酸N-オキシド 中/8.6~
187℃。

(以下余白)

80	4-1-P _r	H	H	6-0	H	H	3	M ₀	89~91
81	4-P _r	H	H	6-0	H	H	3	M ₀	82-83, CH ₃ O /48~150
82	4-1-B _a	H	H	6-0	H	H	3	M ₀	112~113
83	4-2-B _a	H	H	6-0	H	H	3	M ₀	67~71
84	4-B _a	H	H	6-0	H	H	3	M ₀	CH ₃ O /40~142
85	2-1-B _a	H	H	6-0	H	H	3	M ₀	CH ₃ O /4~119 (d)

上